FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 461

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, André GUILLET

Né le 19 mars 1923, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 1969

Contribution à l'étude du traitement des affections bronchiques par utilisation nasale d'antigènes bactériens solubles

Président : M. HOUSSET, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0056

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre, André GUILLET

Né le 19 mars 1923, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 1969

Contribution à l'étude du traitement des affections bronchiques par utilisation nasale d'antigènes bactériens solubles

Président : M. HOUSSET, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1969

UNIV.
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

ET A MON BEAU-FRÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GREINER

Chef du Service Urologique du Centre Hospitalier de Metz

A PIERRE-OLIVIER ET CLAUDE GREINER

MES NEVEU ET NIÈCE

A TOUS MES AMIS

AU PRÉSIDENT DE NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HOUSSET

Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur POULET

Médecin des Hôpitaux de Paris
Professeur Agrégé

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous prodiguer de judicieux conseils.

A Monsieur CAILLÉ

Médecin-Chef D.H.S. à Clamart

Sans lequel ce travail n'aurait pu être mené à bonne fin.

A Monsieur Jean-Claude KRZYWKOWSKI

Pharmacien Attaché à l'Institut de Recherche Scientifique

Qu'il trouve ici le témoignage de mon amitié.

A Monsieur Claude POLLET

Pharmacien-Adjoint
à la Direction Médicale des Laboratoires Sarbach

PLAN

Première partie

Introduction

Deuxième partie

Etude immunologique expérimentale

1) Le matériel expérimental
2) Caractères particuliers des antigènes bactériens solubles
   a) *Choix des germes*
   b) *Conditions de lyse*
   c) *Composition chimique*
   d) *Mode d'action*
3) Expertises
4) L'appréciation quantitative de l'immunité

Troisième partie

Etude clinique

Introduction à l'étude clinique
Etude analytique des observations
Tableau récapitulatif des observations
Conclusion de l'étude clinique

Conclusions

Bibliographie

INTRODUCTION

L'administration nasale d'antigènes bactériens solubles expérimentée avec succès en O.R.L., nous a conduit à étudier leurs actions dans les affections bronchiques. Celles-ci, d'étiologies diverses, sont toutes sensibles aux surinfections, nées souvent au niveau des voies aériennes supérieures.

D'une manière générale, les antigènes ont une structure chimique variable et complexe (protéines, polypeptides, lipoprotéines, polyosides, lipopolyosides, etc.). On a longtemps considéré les antigènes comme étant essentiellement des molécules de matières protéiques à haut poids moléculaire, mais on a constaté ultérieurement que même des molécules de faible poids moléculaire (qu'ils soient protéiques ou non protéiques, tels les polyosides) sont également antigéniques. Plus exactement, les antigènes sont constitués d'une partie portant la spécificité dite « haptène », incapable de susciter par elle-même l'élaboration de l'anticorps, mais pouvant réagir spécifiquement avec un anticorps préformé : l'haptène est un antigène incomplet qui peut devenir actif par blocage avec une protéine humorale. Comme nous le verrons, les antigènes bactériens solubles utilisés, obtenus par lyse à 37° en présence de glycocolle à concentration définie, présentent une absence de grosses molécules de protéines pour éviter des effets allergisants et comportent une plurivalence d'antigènes obtenus à partir de dix-neuf souches microbiennes. Nous envisagerons successivement l'étude immunologique expérimentale, puis l'étude clinique portant sur 43 observations, et nous essaierons de dégager les conclusions de notre travail.

ETUDE IMMUNOLOGIQUE EXPERIMENTALE

I. — Le matériel expérimental

Les antigènes bactériens solubles (médicament I.R.S. 19) se définissent comme une solution des substances antigènes des principaux germes pathogènes rencontrés en pathologie O.R.L.

Formule

I.R.S. 19 répond à la formule ci-dessous :

Lysats de différents types de pneumocoques :

— *Diplococcus pneumoniæ*, type I	555 ml
— *Diplococcus pneumoniæ*, type II	555 ml
— *Diplococcus pneumoniæ*, type III	555 ml
— *Diplococcus pneumoniæ*, type V	555 ml
— *Diplococcus pneumoniæ*, type VIII	555 ml
— *Diplococcus pneumoniæ*, type XII	555 ml

Lysats de différents types de streptocoques :

— *Streptococcus pyogenes*, groupe A	830 ml
— *Streptococcus pyogenes*, groupe C	830 ml
— *Streptococcus fæcalis* (entérocoque), groupe D (S 19)	415 ml
— *Streptococcus fæcalis* (entérocoque), groupe D (S 105)	415 ml
— *Streptococcus pyogenes*, groupe G	830 ml

Lysats de staphylocoques dorés :

— *Micrococcus pyogenes*, variété *aureus*	3.330 ml

Lysats de tétragène :

— *Gafkiya tetragenea* ..... 1.665 ml

Lysats de Neisseria :

— *Neisseria catarrhalis* ..... 1.110 ml
— *Neisseria flava* ..... 1.110 ml
— *Neisseria perflava* ..... 1.110 ml

Lysat de bacilles de Pfeiffer :

— *Hemophilus influenzæ* ..... 1.665 ml

Lysat de pneumobacilles de Friedlander :

— *Klebsiella pneumoniæ* ..... 3.330 ml

Lysat de Moraxella :

— Ethylmercurithiosalicylate de sodium ..... 1,25 g
— Essence de Néroli ..... 1,25 g
— Eau distillée stérile, q.s.p. ..... 50 litres

Chaque lysat correspond aux substances antigéniques contenues dans des suspensions microbiennes titrant 15 milliards de germes par ml.

II. — Caractères particuliers des antigènes bactériens solubles

Les antigènes bactériens solubles se distinguent par un certain nombre de caractères particuliers leur conférant leur originalité propre.

a) Choix des germes

Le choix des germes retenus résulte d'une étude systématique de la flore pathogène habituelle des fosses nasales, du pharynx, de la trachée et des bronches. Nous avons retenu tous les microbes les plus souvent rencontrés au cours de cette pathologie. De plus, compte tenu de l'étroite spécificité habituelle des anticorps produits par l'organisme sous l'influence des microbes rencontrés, il a été nécessaire pour avoir un produit actif et spécifique dans la majeure partie des cas, d'utiliser pour plusieurs germes de nombreuses varié-

tés microbiennes (chacun d'elles ayant ses antigènes propres), de façon à élargir au maximum la gamme d'application et à obtenir une solution antigénique aussi polyvalente que possible. (Notons, par exemple, que le lysat de *Diplococcus pneumoniæ* est en fait un lysat de six types principaux de ce germe.)

b) Conditions de lyse

La lyse des germes nécessaires à l'obtention des substances antigéniques s'effectue pour l'I.R.S. 19 par un procédé original biologique naturel, reposant sur l'action lytique du glycocolle à concentration définie.

Les méthodes de lyse habituelles telles que chauffage, utilisation de produits chimiques, procédés physiques (ultra-sons) sont traumatisants pour les antigènes dont elles risquent de modifier la structure et la capacité antigénique. Avec notre méthode, la structure antigénique est intégralement respectée.

Le glycocolle qui est utilisé, est un acide aminé naturel de base, constituant élémentaire normal des matières protéiques des organismes microbiens et, à ce titre, parfaitement atoxique. Il n'introduit dans la préparation de l'I.R.S. 19 aucun élément chimique étranger à la matière vivante.

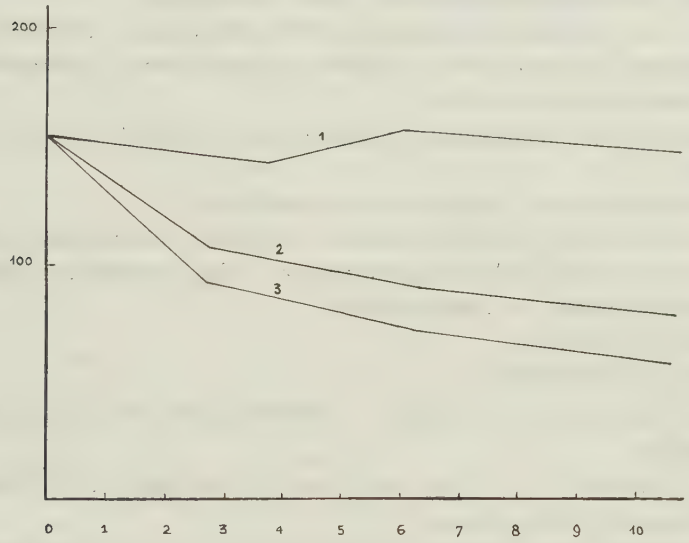
La lyse intervient uniquement sur des germes vivants, jeunes, en plein développement, arrivés dans leur milieu de culture, aux conditions optima de croissance et donc à une production d'antigènes particulièrement riche. Sur le plan technique, la lyse glycocollique s'effectue dans des conditions naturelles (température à 37°, pH entre 6 et 7). Ainsi est-on en présence d'un processus de lyse ménagée et progressive réalisant des conditions biologiques idéales.

On obtient, par ce procédé, un lysat de qualité particulièrement élevée, où les antigènes et les polysaccharides microbiens ne sont pas dénaturés, où la structure des lipides complexes des bactéries est intégralement respectée. A titre d'exemple, la courbe ci-après donne une comparaison éloquente entre la lyse obtenue simplement à l'eau distillée et la lyse obtenue avec le glycocolle sur un germe tout particulièrement résistant à la lyse : l'entérocoque.

Lyses comparées avec

1) Eau distillée
2) Solution d'acide amino-acétique à 5 %
3) Solution d'acide amino-acétique à 10 %

Exemple : *Streptococcus fæcalis* (S. 105)



— En ordonnées : les divisions du tambour du photomètre de Meunier.
— En abscisses : les temps (nombre de jours).
(*Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 15 mars 1965, 159, n° 4, p. 923.)

c) Composition chimique

Ainsi préparé, le lysat constitutif de solugène contient, en solution vraie, la totalité des antigènes microbiens correspondant aux souches utilisées.

L'analyse d'une telle solution est extrêmement délicate. En effet, il existe dans le lysat un grand nombre de principes antigéniques appartenant à plusieurs catégories chimiques qui se trouvent, de plus, en faible quantité. C'est pourquoi les analyses habituelles ne

sont pas applicables et il faut recourir à des procédés spéciaux. Tout d'abord, l'analyse ne peut se pratiquer sur le produit pur, car elle ne donne aucune réaction caractéristique ; elle doit être faite sur le culot de dialyse.

— Cette dialyse se pratique contre une solution de subtosan à 25 ou 50 %. Au bout de vingt-quatre heures, on obtient un « culot » de dialyse contenant les principes actifs de solugène, après élimination pratiquement totale du glycocolle.

— Sur ce culot de dialyse, on fait alors appel à des méthodes d'analyses modernes, très délicates, en particulier l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse.

D'après ces techniques, la composition de l'I.R.S. 19 est la suivante :

— polypeptides de faible poids moléculaire ;
— acides aminés : acide aspartique, thréonine, sérine, acide glutamique, acide alpha-aminobutyrique, valine, isoleucine, leucine, éthanolamine ou homocystine ;
— polysaccharides ;
— lipopolysaccharides.

La composition de l'I.R.S. 19 présente donc une double caractéristique :

1° Absence de grosses molécules de protéines, donc absence de propriétés allergisantes.

2° Plurivalence de ses antigènes provenant des souches microbiennes sélectionnées.

Ainsi l'I.R.S. 19 contient tous les éléments d'une immunothérapie active, spécifique et non spécifique, comme l'ont confirmé les expérimentations.

d) Mode d'action

Compte tenu de sa composition, le mode d'action de solugène est essentiellement biologique et repose sur un triple mécanisme :

— action préventive et curative à longue échéance par l'immunité spécifique ;
— action curative immédiate par l'immunité non spécifique ;
— désensibilisation.

Donc action diphasique et polyvalente, puisque s'exerçant vis-à-vis de la plupart des germes rencontrés dans les infections O.R.L. et bronchiques.

1° L'immunité spécifique de solugène :

Comme nous l'avons vu aux généralités, I.R.S. 19 réalise l'administration dans l'organisme d'antigènes microbiens qui provoqueront l'apparition des anticorps correspondants, support de l'immunité spécifique. Cette immunité spécifique est double :

— *immunité humorale,* générale, diffuse, d'apparition lente et progressive : trois semaines environ, durable et permanente ;
— *immunité tissulaire locale,* d'apparition plus rapide (huit à dix jours), moins durable, mais ayant l'avantage d'intéresser directement le tissu en cause, en l'occurrence la muqueuse naso-pharyngée.

2° L'immunité non spécifique :

L'I.R.S. 19 contient, en outre, des substances lipopolysaccharidiques et ainsi entraîne l'apparition dans l'organisme de substances non spécifiques (opsonines), une réaction de défense du système réticulo-endothélial aboutissant à une immunité non spécifique immédiate (quelques heures) responsable de l'action curative immédiate.

3° Action désensibilisante :

A côté des antigènes et des lipopolyosides, l'I.R.S. 19 contient des principes chimiques, extraits de microbes (les haptènes), également de structure protidique vraisemblable, dont l'administration progressive dans l'organisme empêche la production d'anticorps sensibilisants et amène ainsi une désensibilisation. Sa réalité est confirmée par les observations cliniques.

III. — Expertises

1° Expertise analytique :

L'analyse chimique a démontré l'absence de grosses molécules protéiques sensibilisantes et la présence des principes polypeptidiques, polyosidiques et lipopolyosidiques à fonction antigénique.

2° Expertise pharmaco-toxicologique :

Elle a démontré la totale innocuité du produit, puisque la D.L. 50 de la souris blanche n'a pu être établie, la dose à injecter étant trop élevée.

L'analyse toxicologique du médicament, d'une part chez le lapin, par voie intra-veineuse, d'autre part chez le cobaye, par voie intra-musculaire, n'a révélé aucune lésion d'aucun organe vital et plus particulièrement aucune toxicité n'est apparue, ni hépatique, ni rénale, ni neurologique.

Enfin, étant donné le mode d'utilisation de l'I.R.S. 19 (contact avec la muqueuse), la toxicité locale a été contrôlée, d'une part sur le cobaye (mobilité ciliaire) et, d'autre part, sur la muqueuse oculaire du lapin.

Ces deux expérimentations se sont avérées très satisfaisantes.

3° Expertise pharmacologique :

Etant donné les excellents résultats de l'expertise toxicologique, nous avons étudié les points particuliers suivants, sur le plan pharmacologique :

1) La méthode de lyse sur le glycocolle qui s'est avérée plus intéressante par l'utilisation d'une solution à 10 % de cet acide aminé.

2) Les différents lysats obtenus ont été soumis à la détection des anticorps formés par leur utilisation, soit chez l'animal (réaction de précipitation, d'agglutination, d'hémagglutination, de déviation de complément) (lapins, souris), soit chez l'homme (sujets volontaires).

Nous avons, bien entendu, mené toute cette expérimentation en utilisant la voie de vaccination naso-pharyngée.

3) D'autre part, l'I.R.S. 19 a montré envers l'infection expérimentale de la souris blanche par *Diplococcus pneumoniæ*, une protection extrêmement efficace.

Il s'agit là d'un test extrêmement sévère, le résultat positif apportant la preuve de la grande efficacité de l'I.R.S. 19.

Les expertises cliniques ont été faites par :

— Monsieur Appaix, Professeur à la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille, O.R.L. des Hôpitaux de Marseille.
— Monsieur Bourguet, Professeur à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rennes.
— Docteur Portmann, Professeur agrégé à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux, O.R.L. des Hôpitaux de Bordeaux.

Ces expertises ont montré l'efficacité du produit.

L'ensemble des études cliniques a porté sur 126 malades relevant d'affections de la sphère O.R.L. dont les âges allaient de quatre mois à soixante-quatorze ans.

Ces malades présentaient divers états d'infection et de sensibilisation du rhino-pharynx et ont été traités exclusivement par l'I.R.S. (sauf quelques cas majeurs où la chirurgie s'est imposée).

Les résultats d'ensemble sont particulièrement satisfaisants avec 9 échecs, seulement, 28 améliorations et 89 guérisons, soit donc 117 résultats favorables (93,6 %). On a retrouvé, en fait, les trois actions principales du produit :

1) L'action curative immédiate : cette action est nette et patente dans tous les cas d'infection ou de surinfection aiguë où l'I.R.S. 19 se trouve indiqué.

2) L'action préventive : elle correspond à l'aspect « vaccinant » du produit et se déduit logiquement. Elle intéresse les cas subaigus et chroniques, récidivants ou à rechutes. L'efficacité clinique est ici démontrée par l'absence de rechute ou de récidive sur une longue période d'observation atteignant, pour nombre de cas, neuf ou dix mois.

3) L'action désensibilisante : elle représente le troisième aspect de l'action du produit et est, elle aussi, parfaitement logique. Elle intéresse les cas, très nombreux en pathologie O.R.L. comme on le sait maintenant, d'allergie microbienne d'expressions cliniques diverses.

En plus de ces expertises officielles, un certain nombre d'expérimentations cliniques complémentaires sont en cours.

IV. — L'appréciation quantitative de l'immunité

Ses éléments ont été remarquablement précisés dans la thèse de Doucet-Bon. Nous n'en reprendrons que les données essentielles. Différentes techniques permettent d'apprécier le degré d'immunité d'un organisme :

1) Les anticorps, supports de l'immunité spécifique, peuvent être évalués de façon quantitative par différentes méthodes, d'ailleurs de sensibilité différente :

— *L'agglutination :* c'est une réaction qui consiste en l'agglomération d'éléments microbiens visibles au microscope. La quantité de microbes (qui contiennent les antigènes) agglomérés, donc inhibés, est d'autant plus importante que la quantité d'anticorps présents est grande.

— *La précipitation ou immuno-précipitation :* c'est une réaction d'insolubilisation ou de floculation des molécules protéiques ou polysaccharidiques solubles douées de propriétés antigéniques sous l'influence de l'anticorps (par exemple : précipitation de la toxine diphtérique par le sérum antitoxique qui contient les anticorps spécifiques correspondants).

— *L'hémagglutination :* c'est l'agglutination de globules rouges sur lesquels on a fixé des particules antigéniques, protéiques ou polysaccharidiques et que l'on met au contact de l'anticorps correspondant.

— *La déviation du complément :* c'est une réaction qui permet de doser le complément, substance intervenant dans la liaison entre l'antigène et l'anticorps, et consommé en fonction de la quantité d'anticorps présents dans le milieu.

De toutes ces réactions qui, nous l'avons dit, sont de sensibilités différentes, ce sont l'hémagglutination et la déviation du complément qui sont les plus sensibles et permettent de détecter les plus petites quantités d'anticorps.

2) L'appréciation de l'immunité non spécifique : c'est-à-dire l'apparition des défenses non spécifiques du système réticulo-endothélial, se réalise par les techniques suivantes :

a) Protection de la souris blanche contre l'infection expérimentale déclenchée par une souche virulente de *Diplococcus pneumoniæ* (cette infection à des souris albinos mâles tue régulièrement l'animal en dix-huit heures).

b) Epuration du carbone selon la méthode de HALPERN.

La capacité de l'organisme d'épurer les particules de carbone est la méthode la plus sensible d'apprécier quantitativement la mise en tension des défenses non spécifiques et se pratique sur plusieurs espèces animales. Après injection intra-veineuse d'une quantité équivalente à 8 mg/100 g de poids de particule, on effectue des prélèvements sanguins au bout de une, cinq, dix, vingt minutes, par ponction au plexus veineux rétro-orbitaire.

Les échantillons de sang ainsi recueillis sont mesurés photométriquement et exprimés en mg/ml de carbone, à l'aide d'une courbe d'étalonnage préalablement établie.

On détermine ensuite l'index phagocytaire (K) selon une formule adaptée.

ETUDE CLINIQUE

Nous avons utilisé l'I.R.S. 19 chez 43 malades en faisant porter les observations pour un certain nombre pendant un an. Cette durée paraît être un minimum pour juger d'une pareille thérapeutique.

En dehors de ces malades, un certain nombre n'a pas pu être suivi régulièrement et nous n'avons pas voulu tenir compte de résultats trop fragmentaires. Mais il est à supposer, par comparaison avec les autres cas, que parmi eux des réponses favorables au traitement soient à mettre à l'actif de la thérapeutique vaccinale.

Au cours de cette étude clinique, nous présenterons les observations dans l'ordre de leur réalisation.

- **OBS. N° 1 :** M. L... P..., 73 ans

Malade présentant une sclérose pulmonaire ancienne. Grosses calcifications hilaires bilatérales. Tractus bronchique très accentué. Tousse et crache tous les hivers depuis huit ans.

Examen des crachats : B.K. = 0.

Flore associée banale.

Administration de l'I.R.S. 19 : deux fois par jour pendant un mois.

Traitement associé : chloramphénicol (comp.).

Résultat : nul.

- **OBS. N° 2 :** Mme L... M..., 70 ans

Toux et expectoration par poussées tous les hivers depuis 1962. Sclérose pulmonaire.

Traitée uniquement par l'I.R.S. 19 : deux fois par jour pendant un mois.

Résultat : médiocre.

• **OBS. N° 3 :** M. B... E..., 65 ans

Ce malade présente régulièrement deux ou trois épisodes bronchiques par hiver depuis dix ans.

L'examen systématique montre un aspect aréolaire en mailles très localisé au niveau du lobe supérieur droit. Bronchoscopie normale. Au lipiodol : deux petites ectasies cupuliformes apicales droites.

Examen des crachats : pas de bacilles de Koch.

Le traitement est institué en janvier 1966, à l'occasion d'un épisode bronchique : I.R.S. 19 seul deux fois par jour pendant quinze jours.

Le malade, revu en février, nous dit que le traitement a permis une évolution plus rapide de sa bronchite par rapport aux épisodes précédents.

M. B... E... est revu en novembre 1966 pour reprise des phénomènes bronchiques : I.R.S. 19 trois fois par jour pendant un mois.

Pendant l'hiver 1966-1967, le malade n'a présenté aucun phénomène bronchique. L'I.R.S. 19 semble donc bien avoir eu un effet « vaccinant ».

• **OBS. N° 4 :** M. M... F..., 52 ans

Malade présentant des épisodes bronchiques pouvant par leur ancienneté (cinq ans) faire porter le diagnostic de bronchite chronique. Episodes bronchiques quatre ou cinq fois par an.

Traitement par l'I.R. 19 quinze jours par mois pendant deux mois (janvier et février 1966).

Revu pour d'autres raisons régulièrement depuis cette date : sans traitement depuis février 1966, le malade n'a pas présenté d'épisodes bronchiques depuis dix mois.

Ici aussi la vaccination paraît certaine.

• **OBS. N° 5 :** M. S... R... J..., 28 ans

Rhumes fréquents, surtout après des séances d'athlétisme, avec toux, expectoration et rhinite.

Déjà traité en 1962-1963, tantôt par les antibiotiques, tantôt par le vaccin perlingual, avec peu de résultats satisfaisants.

Vient consulter en février 1966 : I.R.S. 19 trois fois par jour pendant quinze jours. Grande amélioration. Depuis trois mois, n'a pas eu de manifestations pathologiques.

• **OBS. N° 6 :** Mlle B... S..., fille de 7 ans

Toux et expectoration chaque hiver depuis l'âge de trois ans. Dilatation des bronches. Sinusite frontale et ethmoïdale.

Traitement par l'I.R.S. 19 trois fois par jour, quinze jours par mois pendant trois mois. Le même traitement est repris à titre préventif au début de l'hiver suivant pendant deux mois, puis cinq jours par mois, une seule fois par jour.

La petite malade tousse et crache moins abondamment. Les lésions sinusales s'améliorent également.

• OBS. N° 7 : M. R... P..., garçon de 9 ans

Enfant présentant chaque hiver, depuis l'âge de quatre ans, des épisodes bronchiques et rhino-pharyngiens. Malgré une amélioration transitoire due à un séjour d'un an en aérium marin, le malade présente à nouveau les mêmes épisodes bronchiques trois ou quatre fois chaque hiver.

Le traitement curatif par l'I.R.S. 19 seul est institué en septembre 1966, à raison de deux fois par jour, quinze jours par mois pendant trois mois, puis en cures discontinues à titre préventif.

Les épisodes bronchiques se reproduisent moins fréquemment durant l'hiver et cèdent plus rapidement sous l'influence du traitement.

• OBS. N° 8 : M. G... C..., garçon de 6 ans

Atteinte bronchique à type d'asthme infantile, depuis l'âge de deux ans, caractérisée par des épisodes fébriles avec râles sibilants disséminés dans les deux champs. Etat général médiocre. Deux saisons à La Bourboule. Vu au retour de la cure en 1965. Radiographie des poumons normale.

Traitement en décembre 1965 par l'I.R.S. 19 deux fois par jour pendant quinze jours à l'occasion d'un épisode bronchique : résultat médiocre.

Le traitement est alors associé à la tétracycline et à la propiocine pendant quelques jours, l'I.R.S. 19 étant poursuivi quinze jours par mois pendant quatre mois.

En novembre 1966, l'I.R.S. 19 est prescrit à nouveau à titre préventif de la même manière pendant trois mois.

Cet enfant n'a pas présenté, comme les hivers précédents, d'épisodes bronchiques. La fréquentation scolaire est normale.

L'effet curatif a été médiocre, l'effet vaccinant paraît certain chez ce garçon connu depuis trois ans.

• OBS. N° 9 : Mme M... H..., 36 ans

Tuberculose pulmonaire en 1954, traitée par antibiotiques, pneumopéritoine et pneumothorax gauche. Reprise normale du travail en 1958 jusqu'en mars 1966, époque à laquelle le malade présente des épisodes bronchiques récidivants.

Le malade est vu en septembre 1966.

Examen des crachats : flore constituée par staphylocoques et *Micrococcus catarrhalis*.

Radiographie : images bulleuses para-hilaires droites.

Prescription d'I.R.S. 19 deux fois par jour, dix jours par mois pendant trois mois à titre préventif.

Même prescription l'hiver suivant : les épisodes bronchiques deviennent moins fréquents.

• OBS. N° 10 : M. P..., 36 ans

Thoracotomie pour lésions apicales gauches en 1950. Depuis deux ans, « rhumes » quatre ou cinq fois par hiver. Signes physiques de bronchite.

A l'occasion d'un épisode bronchique, nous prescrivons deux pulvérisations d'I.R.S. 19 par jour pendant un mois. Nous conseillons au malade l'emploi de l'I.R.S. 19 à titre préventif en cures discontinues (dix jours par mois).

Par un coup de téléphone, le malade nous donne de ses nouvelles : l'année suivante, les poussées bronchiques sont devenues moins fréquentes.

• OBS. N° 11 : M. M... A..., 55 ans

Pleurésie de la base droite en 1930. Séquelles pleuro-pulmonaires importantes ; association d'une laryngite chronique. Tous les hivers depuis quatorze ans, poussées de bronchite traitées soit par les antibiotiques, soit par C.C.B.

En décembre 1965, prescription de trois pulvérisations par jour d'I.R.S. 19 seul pendant un mois. Malade revu en janvier 1966 : les signes laryngés et bronchiques se sont améliorés rapidement.

M. M... A... n'a plus présenté d'épisodes bronchiques jusqu'en novembre 1966, date de sa dernière consultation.

• OBS. N° 12 : M. B... P..., 62 ans

Toux et expectoration depuis 1936 chaque hiver.

Radiographie : quelques nodules apicaux droits.

Examen des crachats : absence de bacilles de Koch ; flore banale.

L'I.R.S. 19 est prescrit le 22 janvier 1966 à titre curatif, trois fois par jour pendant quinze jours, puis lors de la deuxième consultation en mars 1966, à raison de deux fois par jour, dix jours par mois pendant deux mois. Nous revoyons le malade le 23 novembre : le malade n'a plus fait d'épisodes bronchiques.

Nous lui conseillons des cures discontinues préventives. Malade non revu depuis.

• **OBS. N° 13 :** Mme B... G..., 41 ans

Venue consulter pour toux récidivantes depuis 1950, à raison de huit crises environ par an. Sinusite. A effectué des cures à Cotterets et au Mont-Dore en 1950, 1963 et 1965.

En mars 1966, traitement par antalgiques et I.R.S. 19 : cinq pulvérisations nasales par jour pendant trois semaines.

Cette personne n'a pu suivre son traitement, les pulvérisations nasales déclenchant rhinorrhée et larmoiement (antécédents d'eczéma ; mère et fille présentent des manifestations allergiques).

• **OBS. N° 14 :** M. S... S..., 58 ans

Malade chez lequel il est découvert une silicose en mai 1965, lors d'un examen radiophotographique systématique. Le malade se plaint de dyspnée, toux, expectoration permanentes. L'exploration fonctionnelle révèle un déficit de l'ordre de 25 % avec insuffisance ventilatoire mixte à prédominance obstructive de type bronchite chronique. L'analyse des gaz du sang montre une légère désaturation au repos, avec hypoxie.

En février 1966, le malade est revu : la toux et l'expectoration ont augmenté ; il existe une polynucléose à 76 %. Un traitement à l'I.R.S. 19 est institué qui produit une nette amélioration des signes fonctionnels ; la toux et l'expectoration régressent ; la polynucléose est descendue à 65 %. Le traitement est maintenu à raison de deux pulvérisations par jour. Le malade revient le 1er juin 1966 : disparition de l'expectoration et de la toux. Nous revoyons ensuite M. S... S..., le 7 septembre 1966 : prescription d'I.R.S. 19 deux fois par jour, vingt jours par mois, puis le 22 novembre 1966 et le 4 janvier 1967. Toux et expectoration n'ont pas repris. Nous conseillons au malade de continuer des cures préventives discontinues d'I.R.S. 19.

• **OBS. N° 15 :** M. Z... F..., 58 ans

Dilatation des bronches au niveau de la base droite dont le diagnostic a été porté à l'Hôpital Laënnec, en 1939, après lipiodol. Tousse et crache en permanence.

Une exploration fonctionnelle montre un déficit respiratoire de l'ordre de 50 à 60 %, à type obstructif, sans emphysème.

A l'E.C.G., pas de signe d'insuffisance ventriculaire droite.

Examen des crachats : flore microbienne banale.

En juin 1966, traitement par théophylline et I.R.S. 19 : trois fois par jour pendant un mois. Résultat médiocre.

En juillet 1966, traitement par I.R.S. 19 seul trois fois par jour pendant deux mois. Résultat assez bon.

En octobre 1966 : même traitement pendant trois mois et demi. Résultat satisfaisant.

Revu en janvier 1967 : le malade ne crache plus. A la radiographie, les images des pédicules bronchiques ne sont plus visibles.

Même traitement pendant six mois.

Le malade, revu en avril 1967, a été très bien tout l'hiver, sans manifestations bronchiques.

L'effet du traitement a donc été lent à se manifester, mais le résultat final a été bon.

La vaccination paraît certaine.

• OBS. N° 16 : Mme R... G..., 74 ans

Malade présentant une très importante dilatation des bronches du lobe inférieur gauche. Expectoration purulente quasi constante.

Traitement par I.R.S. 19 trois fois par jour.

Intolérance (vomissements). Abandon du traitement au bout de quarante-huit heures.

• OBS. N° 17 : M. G... G..., 68 ans

Emphysème diffus chez un bronchiteux chronique sans facteur asthmatique décelable.

En mars 1966, traitement par l'I.R.S. 19 seul deux fois par jour, quinze jours par mois pendant six mois. La toux et l'expectoration régressent peu à peu. Le traitement est arrêté le 15 octobre 1966. Récidive en décembre et reprise du même traitement. L'amélioration se poursuit.

• OBS. N° 18 : M. D... A..., 68 ans

Toux fréquente, surtout nocturne. Emphysème depuis 1960.

Vient consulter en janvier 1966. L'examen des crachats est négatif. La radiographie des poumons montre une accentuation des ombres hilaires.

Traitement par l'I.R.S. 19 seul trois fois par jour pendant un mois. Les phénomènes bronchiques se révèlent peu sensibles au traitement.

• OBS. N° 19 : M. J... R..., 31 ans

Pleurésie gauche à sept ans. Préventorium.

Dilatation des bronches au niveau de la base gauche à partir de dix-huit ans.

Depuis lors, sinusite et bronchites toutes les quatre à six semaines. La sinusite maxillaire droite est opérée en 1954. Malgré de nombreux essais thérapeutiques, pas d'amélioration des phénomènes bronchiques.

Traitement par l'I.R.S. 19 en février 1966 : trois pulvérisations par jour pendant un mois. Amélioration nette : les crachats sont moins fréquents, moins épais et plus facilement expectorés.

Revu en consultation le 17 octobre et le 28 décembre 1966 : depuis le mois de février, il n'y a pas eu d'épisodes aigus.

• OBS. N° 20 : M. S... A..., 61 ans

Rhino-trachéo-bronchite ayant début il y a une dizaine d'années ; améliorée par un traitement sulfureux, mais récidives régulières, sauf pendant l'hiver 1965-1966.

Récidive en mai 1966 : prescription de quatre pulvérisations par jour d'I.R.S. 19. Amélioration au bout d'un mois de traitement.

Revu en janvier 1967 : excellent résultat.

Nous conseillons au malade des cures discontinues d'I.R.S. 19 préventives : deux fois par jour, dix jours par mois, au début de l'hiver.

• OBS. N° 21 : Mme J... M..., 65 ans

Tousse et crache depuis onze ans.

En 1954, diagnostic de sclérose pulmonaire. Un traitement sulfureux apporte une amélioration, mais le malade continue à tousser et à cracher d'une manière quasi constante. Elle vient consulter en septembre 1966 à la suite d'un épisode bronchique aigu.

L'examen des crachats est négatif.

La radiographie des poumons révèle une accentuation importante des pédicules bronchiques.

La vitesse de sédimentation est, au bout d'une heure, deux heures et vingt-quatre heures de : 10, 24 et 82.

La numération-formule sanguine est normale.

Prescription d'I.R.S. 19 seul : trois fois par jour pendant un mois. La malade est revue deux mois plus tard (décembre 1966) : la toux et l'expectoration ont considérablement diminué. Prescription d'une cure discontinue d'I.R.S. 19.

• OBS. N° 22 : M. B... R..., 65 ans

Malade ayant présenté en 1947 des lésions tuberculeuses nodulaires bi-apicales. Suivi régulièrement depuis 1955, il accuse des phénomènes bronchiques permanents.

En décembre 1965, est institué un traitement par I.R.S. 19, à raison de trois pulvérisations par jour pendant un mois, qui produit une amélioration très nette. Cette personne est revue régulièrement chaque mois depuis décembre. Un traitement discontinu par l'I.R.S. 19 seul est institué en janvier 1966 pendant six mois, à raison de deux pulvérisations par jour, quinze jours par mois, et depuis le malade n'a présenté aucun phénomène de bronchite. La rhinite associée s'est améliorée parallèlement.

- **OBS. N° 23 :** M. P... M..., 59 ans

Malade ayant présenté une tuberculose pulmonaire gauche en 1945. Rechute en 1961, traitée par les antibiotiques.

Il présente une sinusite chronique et des épisodes bronchiques surajoutés depuis de nombreuses années, avec toux, expectoration, écoulement nasal purulent et râles sibilants.

Il vient consulter en décembre 1965. L'examen des crachats est négatif. La radiographie des poumons montre des séquelles nodulaires au niveau du tiers supérieur gauche.

Prescription d'I.R.S. 19 seul trois fois par jour pendant un mois : résultat médiocre. Même prescription en janvier 1966 sans plus de résultat.

En fait, l'épouse du malade nous confie que son mari ne suit pas le traitement. Résultat ininterprétable.

- **OBS. N° 24 :** M. M... H..., 62 ans

Tuberculose pulmonaire de l'apex droit en 1950. Traité par le Rimifon et le P.A.S., et une cure sanatoriale. Image dense de l'apex droit stable depuis 1951 (radiographies et tomographies). Pas de bacilles de Koch depuis 1951. Malade dyspnéique présentant à l'électrocardiogramme des signes d'insuffisance ventriculaire droite.

Vient consulter en septembre 1966 pour toux, expectoration et laryngite depuis dix jours. L'examen des crachats ne révèle pas de bacilles de Koch. La radiographie des poumons montre des images cicatricielles de l'apex droit.

L'I.R.S. 19 est prescrit à raison de trois pulvérisations par jour, vingt jours par mois pendant deux mois, puis une seule pulvérisation par jour, quinze jours par mois, pendant deux mois.

On obtient une guérison rapide de la laryngite, avec amélioration de la toux et de l'expectoration, mais pas de la dyspnée.

- **OBS. N° 25 :** M. L... Y..., 69 ans

Tuberculose pulmonaire gauche ayant débuté en 1928. Récidive en 1947 avec B.K. Il présente ultérieurement une rétraction de l'hémithorax gauche avec des images cavitaires, bulleuses, ne contenant plus de B.K. Apparition d'une dyspnée et d'une expectoration purulente quasi constante.

Vaccin buccal (Lantigen), Prilon, Furacycline n'ont donné que des résultats très fugaces.

En janvier 1966, nous prescrivons l'I.R.S. 19 ; le malade revu en mars, avril et mai, accuse une amélioration de la dyspnée, mais aucun changement de volume de l'expectoration. Par contre, il n'a pas présenté d'épisode aigu fébrile cet hiver à l'encontre des précédents.

En juin, l'I.R.S. 19 est associé à la tétracycline : résultat médiocre.

• OBS. N° 26 : M. L... M..., 57 ans

Malade ayant présenté une tuberculose pulmonaire apicale gauche en 1949 ; traité en 1961 par les antibiotiques, résection du culmen et thoracoplastie. Tousse et crache assez abondamment depuis novembre 1965. Les radiographies et tomographies sont cependant satisfaisantes, pas de B.K. à la culture.

Un traitement par l'I.R.S. 19 est institué en janvier 1966 à raison de trois pulvérisations par jour pendant trois semaines. Ce traitement fait régresser toux et expectoration.

Le malade, revu en avril 1966, va bien. Nous le revoyons en octobre 1966 : le malade continue à aller bien.

• OBS. N° 27 : Mme L... Y..., 69 ans

Infiltrat axillaire droit en 1951, traité par une cure sanatoriale et antibiotiques. Les recherches de bacilles de Koch sont toujours restées négatives. La malade va bien jusqu'au début 1965, époque à laquelle il apparaît dyspnée, toux et expectoration banale. Pas de modification des lésions pulmonaires.

Le 18 octobre 1966, la prescription d'I.R.S. 19, trois fois par jour pendant trois semaines, produit de bons résultats : amélioration de la toux, de l'expectoration et de la dyspnée. La malade, revue le 19 novembre 1966, va bien.

• OBS. N° 28 : M. B... M..., 28 ans

Pleurésie séro-fibrineuse en 1959, traitée par les antibiotiques. Le malade se plaint de « rhumes » à répétition tous les hivers depuis trois ans ; il tousse et il crache.

A l'examen : râles sibilants.

Radiographie et tomographie normales.

Vitesse de sédimentation : 1 heure : 14 mm ; 2 heures : 35 mm ; 24 heures : 89 mm.

Numération-formule sanguine normale.

L'I.R.S. 19 est prescrit en novembre 1966 pendant quinze jours à raison de trois pulvérisations par jour, puis deux par jour dix jours par mois pendant deux mois.

Résultats à la fois bons et rapides.

• OBS. N° 29 : Mme B... E..., 22 ans

Tuberculose apicale droite en janvier 1962. Cure sanatoriale et antibiotiques pendant deux ans. Se surajoutent des phénomènes bronchiques qui durent depuis 1952 et qui deviennent plus sérieux en 1964 et 1965, avec température, toux et expectoration.

La malade vient consulter le 21 juin 1966 pour un nouvel épisode bronchique. La vitesse de sédimentation est accélérée (première heure : 14).

L'examen des crachats ne révèle pas de bacilles de Koch. La radiographie montre un aspect cicatriciel de l'apex. Prescription d'I.R.S. 19 : trois fois par jour pendant un mois, puis en septembre pendant trois semaines. Les signes bronchiques régressent. Le traitement est réduit à deux pulvérisations par jour, dix jours par mois.

Bons résultats.

• OBS. N° 30 : Mlle B... M..., fille de 6 ans

Cette enfant présente des phénomènes bronchiques accompagnés de sinusite pendant tout l'hiver, depuis sa naissance. Une adénoïdectomie a été réalisée à l'âge d'un an.

Les traitements antérieurs ont été à base de gouttes nasales diverses et d'aérosols.

Le 13 août 1965, est institué le traitement à l'I.R.S. 19 seul, à raison de six pulvérisations par jour pendant trois semaines. Nous revoyons l'enfant le 4 mai : les phénomènes bronchiques se sont atténués et ont disparu totalement lors de la consultation du 18 mai.

• OBS. N° 31 : M. L... H..., 54 ans

Malade présentant deux à trois fois par an, depuis quatre à cinq ans, des épisodes bronchiques caractérisés par toux et expectorations purulentes.

Le 7 janvier 1966, nous voyons le malade lors d'un épisode aigu et lui prescrivons comme seul traitement l'I.R.S. 19 trois fois par jour pendant un mois.

Nous revoyons M. L... H... le 12 mars et lui conseillons de continuer le même traitement en cures discontinues.

Le malade, revu le 12 avril 1967, n'a pas présenté de bronchite depuis un an.

L'effet vaccinant, ici aussi, paraît certain.

• OBS. N° 32 : M. H... A..., 60 ans

Malade ayant présenté, en février 1965, un épisode de type bronchique. A la radio, on découvre un infiltrat non homogène de la région axillaire droite. Tous les examens pratiqués alors éliminent le diagnostic de tuberculose pulmonaire, ce qui est confirmé d'ailleurs par le nettoyage radiologique progressif.

Revu le 11 décembre 1965, ce malade présente de nouveau un infiltrat paramédiastinal droit. Traitement antibiotique (Furacycline).

La vitesse de sédimentation est accélérée : 1re heure : 85 mm ; 2e heure : 115 mm : 24e heure : 118 mm.

Au bout d'un mois, elle reste identique. Le malade n'est plus fébrile, mais l'image radiologique n'est que peu modifiée. La toux et l'expectoration persistent.

Le 19 janvier 1966, un traitement par l'I.R.S. 19 est institué, à raison de quatre pulvérisations quotidiennes. Un mois après, l'image radiologique est redevenue normale ; la vitesse de sédimentation est de 21 mm à la première heure. Le malade ne tousse et ne crache plus.

On conseille de poursuivre un mois encore une pulvérisation d'I.R.S. 19 le soir.

De cette observation, il faut retenir essentiellement un retour infiniment plus rapide à la normale que lors de l'épisode précédent où l'I.R.S. 19 n'avait pas été utilisé.

Il est conseillé au malade de pratiquer une vaccination préventive par l'I.R.S. 19.

Malade non revu depuis.

• OBS. N° 33 : Mlle C... A..., fille de 10 ans

Cette enfant a présenté des épisodes bronchiques au printemps 1965 et 1966. Elle vient consulter le 19 janvier 1967 pour une toux quinteuse qui persiste depuis un mois.

La radiographie des poumons est normale.

L'I.R.S. 19 est prescrit comme seul traitement deux fois par jour pendant une semaine.

La malade est revue le 26 janvier, et nous conseillons de continuer l'I.R.S. 19 une fois par jour pendant un mois.

La petite C... A... est revue le 22 mars : le résultat a été excellent.

• OBS. N° 34 : Mlle S... V..., fille de 3 ans

Rhino-pharyngites à répétition en hiver, accompagnées de phénomènes bronchiques depuis deux ans.

Vue en janvier 1966 : râles sibilants dans les deux champs. Radiographie et numération-formule sanguine normales.

Prescription de deux pulvérisations d'I.R.S. 19 par jour pendant quinze jours.

Revue en août 1967 : l'enfant va très bien et a passé un bon hiver.

• OBS. N° 35 : M. J... C..., garçon de 10 ans

Cet enfant présente depuis deux ans des épisodes bronchiques l'hiver.

Vu le 3 mars 1966 : râles sibilants dans les deux champs.

La vitesse de sédimentation atteint 45 mm à la première heure.

Un traitement à l'I.R.S. 19 est institué à raison de trois pulvérisations par jour pendant quinze jours.

Revu le 17 mars : les signes physiques ont disparu, la vitesse de sédimentation est de 31 mm à la première heure.

Le 13 mai, malgré la poursuite du traitement, il existe une nouvelle poussée bronchique — moins intense — avec une vitesse de sédimentation à 12 mm à la première heure. L'I.R.S. 19 est continué deux fois par jour pendant un mois.

Le malade est revu le 15 septembre : il va bien. Vitesse de sédimentation normale. L'I.R.S. 19 est continué deux fois par jour, quinze jours par mois.

Le jeune J... C... revient le 22 décembre ; il continue à se bien porter. Nous conseillons des cures discontinues préventives d'I.R.S. 19.

• OBS. N° 36 : M. R... L..., 60 ans

Antécédents de tuberculose nodulaire de l'apex droit en 1960. Présente depuis quinze jours des signes de trachéo-bronchite banale. I.R.S. 19 trois fois par jour pendant huit jours.

Le malade, revu le 24 octobre, ne présente plus de signes de bronchite.

• OBS. N° 37 : Mme V... S..., 39 ans

Tous les deux à trois ans depuis l'âge de vingt-quatre ans, bronchites aiguës à symptomatologie fruste, pendant quatre à six semaines habituellement.

La malade, vue le 14 décembre 1966, présente une bronchite ayant débuté le 1er décembre. I.R.S. 19 : trois fois par jour pendant quinze jours. Amélioration dès le huitième jour du traitement.

Malade revue le 4 janvier 1967 : les signes de bronchite ont disparu.

• OBS. N° 38 : Mlle H... B..., fille de 9 ans

Au retour des vacances 1965, elle présente un fébricule à 37°8 avec toux. Cet état persiste jusqu'en décembre 1965, date à laquelle elle vient consulter. Enfant pâle, présentant des clochers thermiques à 38°5. Cuti-réaction normale. Radiographie normale.

Signes physiques de bronchite à la base droite. Rhino-pharynx rouge avec mucosités.

I.R.S. 19 deux fois par jour pendant un mois.

Revue le 23 janvier 1966 : l'enfant va mieux. L'I.R.S. 19 est continué deux fois par jour pendant trois mois.

Nous revoyons la jeune H... B... le 16 septembre 1966 ; elle est complètement guérie. L'I.R.S. 19 est prescrit en cures préventives une fois par jour, dix jours par mois.

Revue enfin le 22 février 1967 : l'enfant continue à se bien porter. La fillette n'a pas présenté d'accidents bronchiques ou rhino-pharyngés au cours de l'hiver 1966-1967.

• OBS. N° 39 : Mlle D... P..., fillette de 13 ans

Présente des crises de toux spasmodique depuis l'âge de cinq ans. Traitée par cinq cures à La Bourboule, par le soufre, le Lantigen B, qui produisent une amélioration.

Venue consulter le 23 décembre 1966 pour une bronchite. Un traitement par l'I.R.S. 19 est institué. Revue début janvier 1967 : la guérison a été très rapide, beaucoup plus que lors des épisodes bronchiques précédents.

• OBS. N° 40 : M. B... A..., 18 ans

Bronchite banale, traînant depuis trois semaines. Nous conseillons l'emploi de l'I.R.S. 19 à raison de quatre pulvérisations nasales par jour.

Le malade est revu dix jours plus tard. La guérison des signes fonctionnels a été obtenue. L'amélioration a été ressentie dès le deuxième jour du traitement.

• OBS. N° 41 : Mme R... J..., 46 ans

Cette personne a présenté, en 1959, une tuberculose broncho-pulmonaire droite confirmée par la bronchoscopie et la recherche positive des bacilles de Koch. Traitement par Isoniazide et Streptomycine. Cette dame a repris le travail en 1961, mais est victime, en moyenne deux fois par hiver, d'épisodes bronchiques récidivants et traînants. Pas de bacilles de Koch depuis 1959.

Vue en février 1966 pour bronchite : trois pulvérisations nasales par jour d'I.R.S. 19 font régresser rapidement la maladie.

Cette personne, revue le 14 janvier 1967, n'a pas présenté de phénomènes bronchiques depuis son traitement.

• OBS. N° 42 : M. L... R..., 63 ans

Cette personne, habituellement bien portante, a présenté des épisodes bronchiques entre trente-cinq et quarante-cinq ans environ. Depuis lors, rien.

Vient consulter en novembre 1966 pour une toux avec expectoration qui dure depuis une semaine.

La radiographie est normale. Les râles bronchiques sont surtout manifestes au niveau de la base gauche.

Nous conseillons au malade quatre pulvérisations nasales d'I.R.S. 19 par jour, pendant une semaine.

Lorsque nous le revoyons dix jours plus tard, le malade ne tousse et ne crache plus. Il nous dit avoir remarqué la disparition rapide des symptômes.

• OBS. N° 43 : Mme D... D..., 25 ans

Antécédent de sinusite chronique avec très nette opacité frontale sinusienne à la diaphanoscopie. Au moment de la consultation pour un épisode aigu, cette femme est enceinte de quatre mois ; elle a donc eu un traitement curatif prolongé avec I.R.S. 19 : cinq fois par jour pendant six jours, puis trois fois par jour pendant trente jours. Cet épisode aigu guérit en trois jours sans aucune réaction. Le traitement a été poursuivi, mais on note dans les suites des rechutes toutes arrêtées en vingt-quatre heures avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 19 dans la journée.

Il faut également signaler une bronchite aiguë fébrile, un mois après le traitement, bronchite jugulée uniquement avec cinq pulvérisations d'I.R.S. 19 par jour, en quatre jours, accompagnées d'un traitement expectorant et tussiplégique.

Radiologie : les clichés successifs des sinus ont montré une nette amélioration des symptômes frontaux.

Examens bactériologiques et immunologiques.

Prélèvement naso-pharyngé :

8-3-1966 : Staphylocoque — mannitol + ; coagulase +.

11-3-1966 : Pas de pousse.

24-3-1966 : Staphylocoque — mannitol + ; coagulase +.
Streptocoque.
Streptococcus fæcalis.
Corynebactérie saprophyte.

2-5-1966 : Staphylocoque — mannitol + ; coagulase +.
Streptocoque.

Appréciation des anticorps sériques :

2-3-1966 : Déviation du complément ++.

24-3-1966 : Déviation du complément ++.

Conclusion de l'étude clinique

Nous pouvons faire deux groupes des observations analysées ci-dessus :

— Au premier peut s'appliquer la définition de la bronchite chronique par la présence de toux et d'expectoration pendant au moins trois mois par an depuis deux années consécutives minimum, sans pour cela préjuger de l'étiologie de ces cas.

— Le second groupe comprend des asthmes, des affections bronchiques aiguës ou subaiguës ne correspondant pas par leur durée à la définition de la bronchite chronique.

• Le groupe des bronchites chroniques peut à son tour être subdivisé en deux rubriques :

— la première comprend des anciens tuberculeux ;

— l'autre uniquement des affections bronchiques.

Parmi ces anciens tuberculeux, aucun ne présentait de B.K. au tubage depuis plus de quatre ans, et avant le début de chaque prescription d'I.R.S. 19, une vérification de l'absence de B.K. a été effectuée par culture.

Ce groupe représente 18 % de nos observations. Ce qui montre bien la fréquence des altérations bronchiques comme séquelle de la guérison de la tuberculose pulmonaire, surtout chez le sujet âgé.

Les résultats obtenus ont été favorables dans 6 cas sur 8.

Dans une autre rubrique, nous avons consigné les résultats obtenus chez 15 malades atteints de diverses lésions broncho-pulmonaires chroniques. Leur état était caractérisé par une toux et une expectoration permanentes ou récidivantes, évoluant depuis au moins deux ans et pour l'un depuis trente ans.

Là comme dans le cas précédent, les meilleurs résultats ont été obtenus chez les sujets les plus jeunes présentant des phénomènes bronchiques encore récents.

Les résultats ont été favorables dans 16 cas sur 22.

• Dans le second groupe, nous avons étudié l'action de l'I.R.S. 19 au cours de bronchites aiguës associées quelquefois à des phénomènes asthmatiques.

Dans l'asthme, l'obligation d'associer d'autres thérapeutiques classiques : désensibilisation spécifique, corticoïdes, dérivés de la théophilline ou modificateurs du terrain, tels que gamma-globulines, fait de ces cas un ensemble difficile à analyser et ne permettant pas d'affirmer qu'une vaccination seule soit une thérapeutique.

Cependant, dans quelques cas, la diminution de la toux et de l'expectoration, et la facilité d'administration de l'I.R.S. 19, autorisent son emploi comme adjuvant de la thérapeutique.

Les observations recueillies au sujet des bronchites aiguës sont, certes, celles où il a été permis de juger de l'efficacité certaine de l'I.R.S. 19 (résultats favorables 13 fois sur 13) et il faut noter également que c'est dans ces cas que nous avons revu le moins souvent ces malades.

OBS N°	Sexe		Age				Aigues	Récidiv.	Automne-Hiver	Chroniques	Diffuses	Syndromes associés	Antécédents
	M	F	N	E	A	V							
1	x					x		x					Sclérose pulmonaire
2		x				x		x	x				Sclérose pulmonaire
3	x					x		x	x				
4	x				x			x					
5	x				x			x					
6		x		x				x	x			Sinusite	
7	x			x				x				Rhino-pharyngite	
8	x			x				x					
9		x			x			x					Tuberculose pulm.
10	x				x			x	x				Tuberculose pulm.
11	x				x			x	x			Laryngite chron.	Pleurésie
12	x				x			x	x				
13		x			x			x			x	Rhino-pharyngite Sinusite-rhinite	Terrain allergique
14	x				x		x			x			Silicose
15		x			x					x		Insuffisance V.D	Dilatation bronches
16		x				x				x			Dilatation bronches
17	x					x				x			
18	x					x				x		Sclérose pulm.	Emphysème
19	x				x					x		Sinusite	Pleurésie Dilatation bronches
20	x				x				x	x		Rhino-trachéo-bronchite	
21		x			x					x			Sclérose pulm.
22	x					x				x		Rhinite	Tuberculose pulm.
23	x				x					x		Sinusite chron.	Tuberculose pulm.
24	x					x				x		Laryngite aigue	Tuberculose pulm.
25	x					x				x			Tuberculose pulm.
26	x				x					x			Tuberculose pulm.
27		x				x				x			Infiltrat axillaire
28	x				x					x			Pleurésie séro fibr
29		x				x				x			Tuberculose pulm.
30		x		x					x	x		Sinusite	Terrain allergique
31	x				x		x	x					
32	x				x		x	x				Tuberculose pulm.	
33		x		x			x	x					
34		x		x			x	x				Rhino-pharyngite	
35	x			x			x	x					
36	x				x		x					Trachéo-bronchite	Tuberculose pulm.
37	x				x		x	x					Bronchite récidiv.
38		x		x			x					Rhino-pharyngite	
39		x		x			x	x					
40	x				x		x						
41		x			x		x	x					Tuberculose pulm. Asthme
42	x				x		x						
43		x			x		x					Sinusite chron.	

Traitements associés	RESULTATS											Désensibilisation	Ancienneté	Recul pour action prévent.
	Curatifs					Prévent			Tolér.ce					
	TB	B	AB	M	O	TB	AB	O	TB	M	O			
Cifomycine					x			x	x				8 ans	2 mois
				x					x				5 "	
		x					x		x				10 "	16 "
						x			x				5 "	10 "
	x					x			x				5 "	3 "
	x					x			x				4 "	6 "
	x					x			x				4 "	3 "
ntibiotiques				x			x		x				4 "	19 "
	x					x			x				1 "	3 "
		x				x			x				2 "	12 "
	x					x			x				14 "	11 "
		x					x		x				30 "	10 "
ntalgiques					x					x			16 "	
		x					x		x				5 "	14 "
			x				x		x				29 "	16 "
													15	
		x					x		x					9 "
				x					x				6 "	
				x			x		x				13 "	8 "
			x			x			x				10 "	8 "
	x								x				11 "	
						x			x				5 "	12 "
									x	ininterprétable Tt non suivi				
	x					x			x				15 ans	6 mois
ntibiotiques				x				x	x					3 "
		x					x		x				5 "	7 "
		x							x				2 "	
		x				x			x				3 "	3 "
		x				x			x				14 "	6 "
	x								x				6 "	
		x				x			x				5 "	12 "
	x								x				2 "	
	x					x			x					3 "
		x					x		x				2 "	12 "
		x				x			x				2 "	9 "
	x								x					
	x								x					15 "
	x					x			x					
	x								x				8 "	
	x								x					
	x					x			x				5 "	11 "
	x								x					
pectorants titussifs	x						x		x					

CONCLUSION

Après avoir brièvement étudié l'effet immunologique des antigènes bactériens solubles (I.R.S. 19) sur l'animal, nous avons étudié sur 43 malades atteints d'affection bronchique l'effet thérapeutique de ce médicament administré par voie nasale, en faisant porter les observations pour certaines pendant un an.

Qu'il s'agisse de bronchite chronique, aiguë ou subaiguë, nous avons obtenu au minimum une amélioration transitoire dans la majorité des cas. La vaccination par voie trans-nasale se montre efficace, à condition d'être utilisée d'une manière répétée et à titre préventif.

Les résultats cliniques qui ont été nos seuls critères d'appréciation, rejoignent ceux obtenus par le Professeur BOURGUET dans son service O.R.L. de Rennes, où une étude immunologique a été faite sur 13 malades. Celle-ci montre un accroissement net et progressif du taux des anticorps sanguins au cours du traitement. Le tableau qu'il donne dans son rapport d'expertise montre l'intérêt qu'il y a de prolonger le traitement dans le temps en cures préventives alternées.

Il semble donc que nous possédons maintenant une possibilité d'agir sur la genèse des épisodes infectieux qui frappent une catégorie de plus en plus large de malades et qui les conduisent vers l'inéluctable chronicité.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
HOUSSET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALEKSANDROV (Ni.) et collaborateurs. — Expérimentation sur une immunisation par aérosol de l'homme avec un vaccin contre la tularémie réduit en fines particules. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* février 1964, n° 2, pp. 38-43.)

ALEKSANDROV (Ni.), GEFEN (N.E.), GAPOCHKO (K.G.), GARIN (N.S.), SERGEEV (V.M.), LAZAREVA (E.S.), MISHCENKOV (V.V.), SHLIAKHOV (E.V.). — Immunisation par aérosols avec des vaccins secs vivants et anatoxines. VI. Etudes sur l'efficacité immunologique et réactionnelle de l'immunisation par aérosols avec des vaccins nébulisés (brucellose, tularémie, charbon et peste) sur l'homme. (*Zhurnal Mikrobiologi Epidemiologii Immunobiologii,* juilet 1962, n° 7, pp. 46-50.)

ALEKSANDROV (Ni.), GEFEN (N.E.), GARIN (N.S.), GAPOCHKO (K.G.). — Immunisation par aérosols par vaccins secs vivants et anatoxines. III. Etude expérimentale de l'efficacité de l'immunisation par aérosols avec des vaccins secs réduits en fines particules (charbon, brucellose, tularémie et peste). (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* novembre 1959, n° 11, pp. 8-15.)

— Immunisation par aérosols avec des vaccins secs vivants et anatoxines. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* juin 1960, n° 6, pp. 7-11.)

— Immunisation par aérosols au moyen de vaccins secs vivants et anatoxines. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* octobre 1960, n° 10, pp. 44-50.)

— Immunisation par aérosols avec des vaccins vivants secs et anatoxines. VII. A propos de l'organisation, des méthodes et techniques d'une immunisation de masse par aérosol d'hommes avec des nébuliseurs de vaccin. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* septembre 1961, n° 9, pp. 3-7.)

— Immunisation par aérosols avec des vaccins vivants secs et anatoxines. VI. Etudes de la réaction post-vaccinale et de l'efficacité immunologique de l'immunisation par aérosols avec des vaccins pulvérisés (brucellose, tularémie, charbon et peste). (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* juillet 1961, n° 7, pp. 56-62.)

Anderson (J.R.), Hamer (G.H.). — L'utilisation de vaccins antigéniques en oto-rhino-laryngologie. (*Laryngoscope,* avril 1963, pp. 415-423.)

Appaix. — Allergia batterica in O.R.L. (*Min. Med.,* mars 1964, 55, 21, 769-775.)

Appeau et Garcin (J.N.). — Le praticien devant un bronchitique chronique. (*Conc. Méd.,* 19 janvier 1966, 88, 5, 679.)

A propos de 180 pneumopathies aiguës de l'adulte jeune. (*Gaz. des Hôp.,* 30 juin 1966, 138, 18, 1053.)

Babik (A.). — A propos de la fonction de transport de la muqueuse nasale. (*Arch. Onr. Nas. Kehlkopfheik,* 5 juillet 1965, pp. 384-389.)

Bariéty et Coubrac (P.). — Maladies de l'appareil respiratoire. (Paris, Masson et Cie, 1961.)

Bronkhorst (W.). — Bronchorrhée chronique. (*Rapport du III^e^ Congrès de l'Association Internationale pour l'Etude des Bronches,* Utrecht, 1953 ; — in : *Les Bronches,* 1953, 3, 358.)

Brouet (G.) et Liot (F.). — L'insuffisance respiratoire aiguë au cours des broncho-pneumopathies chroniques et son traitement. (*Revue du Praticien,* 21 janvier 1961, t. II, n° 3, p. 297.)

Bellanti (J.A.), Artenstein (M.S.), Buescher (E.L.). — Characterization of virus neutralizing antibodies in human serum and nasal secretion. (*The Journal of Immunology,* mars 1965, 94, pp. 344-351.)

Ben (Z.), Rappaport. — Antigen antibody reaction in allergic human tissues. III. Immunofluorescent study of allergic nasal mucosa. (*Journal of Immunology,* pp. 792-797.)

Boer (Jean). — *Gazette Médicale de France,* 1957, 2, pp. 199 et suiv.

Bordet (J.). — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. (Paris, Masson et Cie, 1939.)

Caillé (Jean). — Traitement des infections des bronches par vaccination et désensibilisation per-nasale. (*Gaz. Médicale de France,* 25 mars 1969, t. 76, n° 9.)

Catta (J.). — L'insuffisance respiratoire chronique : étiologie.

Colloque de Royaumont. — Tolérance acquise et tolérance naturelle à l'égard des substances antigéniques définies. (Paris, Edition du C.N.R.S., 1963.)

Cohen (G.), Middlebrook. — *Bacteriological Reviews,* 1961, 32, 3-7.

Cours d'immunologie générale et de sérologie de l'Institut Pasteur. (Centre de Diffusion Universitaire, 1965.)

Dodet (J.M.). — Contribution à l'étude clinique et biologique de l'action stimulante des défenses naturelles non spécifiques d'un lysat de *Neisseria perflava.* (*Thèse Médecine,* Lyon, Ed. Vitte, 1968.)

Doll (E.R.), Wallace (M.G.) et Mac Collon (W.H.). — Réinfection de poulets revaccinés par la voie O.R.L. avec le virus B1 de la maladie de Newcastle. (*American Journal Veterinary,* 1950, 11, pp. 437-440.)

Doucet-Bon (J.). — Contribution à l'étude du traitement des infections oto-rhino-laryngologiques par administration nasale d'antigènes bactériens solubles. (*Thèse Médecine,* Lyon, Ed. Vitte, 1966.)

Duperret (A.). — A propos du traitement de plusieurs affections O.R.L. par des aérosols de Lantigen B. (*Journal de Médecine de Bordeaux,* juillet 1964, pp. 1045-1054.)

Efremova (V.N.). — Reactivity and immunological changes in the serum of subjects after aerosol immunization with typhoid monovaccine. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* 1963, 40, 51-57.)

Ehrenkranz (N.J.). — Nasal njection of experimentally inoculated *Staphylococcus aureus :* evidence for on immune reaction in man. (*The Journal of Immunology,* mars 1966, 96, pp. 509-517.)

Ewen (Mac). — Considération sur la vaccinothérapie par la voie buccale. (*Journal de Médecine de Lyon,* 1955, pp. 363-371.)

Fasquelle et collaborateurs. — Eléments d'immunologie générale. (Paris, Masson et Cie, 1965.)

Fazekas de Saint-Groth (S.), Donnely (M.) et Graham (D.M.). — Studies in experimental immunology of influenza pathologic adjuvants. (*Australian Journal of Experimental Biology, Medicin and Sciences,* 1951, 29, 323.)

Florey (H.). — General pathology. (Philadelphia and London, W.B. Saunders Company, 1958.)

Fontanges (R.). — Immunisation par aérosols. (*Revue du Corps de Santé des Armées,* février 1966, pp. 123-135.)

Francis (T.) et colaborateurs. — *American Journal of Hygien,* 1943, 37, 294.

GEFEN (N.E.) et GORDON (G.Y.A.). — Immunisation par aérosols avec des vaccins secs vivants et des anatoxines. V. Changements morphologiques dans la vaccination par aérosols par quelques vaccins réduits en poussière. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii,* janvier 1961, n° 1, pp. 40-46.)

GELL (P.G.H.) and COOMBS (R.H.A.). — Aspects cliniques de l'immunologie. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1963.)

GORDON EDWARD (S.). — Acute bronchitis, aetiology diagnosis and management. (*British Medical Journal,* 16 avril 1966, 5493, p. 963.)

GRABAR, EYQUEM (A.). — Edition française de « Immunologie clinique et expérimentale », par Miescher et Vorlaeder. (1 vol., Paris, Flammarion, 1959.)

HALPERN (B.). — Antigénicité. (Flammarion, 1963.)

HALPERN (B.), BIOZZI (G.) et coll. — Etude quantitative de l'activité granulopexique du système réticulo-endothélial par l'injection intra-veineuse d'encre de Chine chez les diverses espèces animales. (*Annales de l'Institut Pasteur,* 1951, 80, 584.)

HÉNON (M.), PELLETIER (M.) et DELAUNAY (A.). — Substances bactériennes d'origine tissulaire :
1. Pouvoir agglutinant de certains polypeptides basiques. (*Revue d'Immunologie et de Thérapie Antibactérienne,* 1959, 23, pp. 245 et suiv.)
2. Pouvoir opsonisant de certains polypeptides basiques. (*Revue d'Immunologie et de Thérapie Antibactérienne,* 1959, 23, pp. 258 et suiv.)

HUSSON (R.). — L'initiation à l'immunologie. (*Concours Médical,* I : 19 avril 1969, 91, 16, pp. 3311-3316 ; II : 8 avril 1969, 91, 17, pp. 3601-3626 ; III : 3 mai 1969, 91, 18, pp. 3825-3828 ; IV : 10 mai 1969, 91, 19, pp. 4041-4042 ; V : 17 mai 1969, 91, 20, pp. 4289-4294 ; VI et VII : à paraître.)

ISRAEL (R.). — Bronchites et bronchorrhées chroniques. (*Les Acquisitions Médicales Récentes,* 1956.)

JOHNSON (E.P.), GORSS (W.B.). — Vaccination contre la maladie de Newcastle par atomisation ou nébulisation avec le virus B1. (*Veterinary Medicine,* 1951, 46, pp. 55-59.)

KETSEBO (A.). — A propos d'une application thérapeutique des notions modernes d'immunologie. (*Afrique Médicale,* février 1968, n° 57.)

KOROSTOVTSEV (S.B.), ONIKENKO (B.A.), KHOKHLOS (Li.). — Détermination de la ventilation pulmonaire maxima. L'une des méthodes d'étude de l'activité des vaccins vivants réduits en fines particules pour l'immunisation par voie aérienne. (*Zhurnal Koeunomedicii,* mars 1960, pp. 70-71.)

L'allergie et les infections nasales. (*VII^e Congrès de l'Académie Européenne d'Allergologie ; — Med. Mond.*, 5 novembre 1968, pp. 22-23.)

Lee (G.C.). — Intranasal vaccination with measles virus. (*Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicin*, mars 1963, pp. 656-658.)

Lee (C.Y.). — Intranasal vaccination against measles with attenuated virus. (*Acta Paediatrica Sinica*, juillet-septembre 1963, 3, pp. 85-93.)

Lemoine (J.M.). — Les bronchites des adultes. Classement, diagnostic et traitement. (*La Revue de Médecine*, décembre 1963, pp. 857-872.)

Marwick (G.) et al. — Orale immunisierung mit nicht vermehrungs fähigen Mikroorganismen oder ihren antigenen. 8^e partie : Expérimentation comparée sur l'animal de la vaccination par inhalation et de la vaccination par les voies nasale, orale et rectale. (*Zentralblatt für Bakter., Parasitenk. u. Infektronsler*, 1968, 1 Abst., 208, n° 1-2, pp. 26-37.)

Maslov (A.I.), Krikenkov (G.N.). — Immunisation aérienne et réimmunisation avec vaccin vivant de la brucellose par voie aérienne suivant des radiations ionisantes (étude expérimentale). (*Zhurnal Koeunomedicii*, février 1961, pp. 27-31.)

Merklen (F.P.), Bertheaux (P.). — Immunologie générale et immunologie médicale. (*Les Monographies Médicales Scientifiques*, Paris, 1965.)

Muromtsev (S.N.), Maiorava (G.F.), Nenashev (V.P.). — Immunisation par inhalation avec le vaccin pertussis dans les expérimentations sur l'animal. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*, février 1962, n° 2, pp. 3-7.)

— Les propriétés réactionnelles et immunogéniques du vaccin pertussis dans l'inhalation par immunisation. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*, avril 1962, n° 4, pp. 71-76.)

Muromtsev (S.N.) et Nenashev (V.P.). — Une étude de l'aérosol. IV. Une chambre isolée pour expérimentation pour les immunisations par inhalation. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*, septembre 1961, n° 9, pp. 25-27.)

— Méthodes et techniques de l'immunisation par aérosol de l'homme avec des vaccins pulvérisés. (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunologii*, août 1961, n° 8, pp. 7-12.)

Naumans (H.H.). — A propos des antigènes et de la muqueuse nasale (observations au moyen de la fluorescence intra-nasale microscopique). (*Allergie und Asthma*, septembre 1961, pp. 249-258.)

Numéro consacré à la *Revue du Praticien* sur les bronchites chroniques, 11 décembre 1963, t. XIII, n° 32.

Okuno (Y.). — Vaccination with egg passage with measles virus by inhalation. (*American Journal of Diseases of Children,* 1962, 103, 381-384.)

Parks (J.J.), Leibowitz (H.M.I.), Maumenee (A.E.). — The effect of route of inoculation upon development of antibody in rabbits. (*The Journal of Immunology,* 1961, 87, pp. 199-204.)

Patterson (R.) et Suszko (I.M.). — Passive immun elimination and *in vitro* phagocytosis of antigen, antibody complexes in relation to species origin of antibody. (*The Journal of Immunology,* juillet 1966, 97, pp. 138-149.)

Piéchaud (F.), Lacoste (G.). — Les bronchites aiguës et leur traitement. (*La Revue du Praticien,* 1er mars 1964, t. IV, n° 7, pp. 553-563.)

Policarda, Galy (P.). — Les bronches. (Paris, Masson édit., 1945.)

Ponpon (J.) et Schwartz (R.). — Les rhino-bronchites. Mise au point thérapeutique. (*Semaine Thérap.,* janvier 1967, t. 43, n° 1, p. TH 31 R.)

Radermecker (Université de Liège). — Natur und bedentung der reagine für die atropischen A temwegserkrankungen. (*Münch. Med. Wschr.,* 23 juin 1967, 109, 25, p. 1364.)

Rôle du système réticulo-endothélial dans l'immunité antibactérienne et antihumorale. (Paris, Editions du C.N.R.S., 1963.)

Rose (Y.). — Bronchites circonscrites. (*La Revue du Praticien,* 1er mars 1954, t. IV, n° 7, pp. 583-587.)

Rose (N.R.), Bonstein (H.S.), Mazow (J.B.), Arbesman (C.E.), Witebsky (E.). — Antigenic properties of human mucous membranes. I. Serologic specificity of respiratory mucosa. (*The Journal of Immunology,* mai 1965, 94, pp. 741-751.)

Rougeul, Mazoué (F.), Brossard (M.G.). — Contribution à l'étude d'un pouvoir immunisant non spécifique de lysats de bactéries isolées du naso-pharynx. (*Annales Biologie Clinique,* Paris, octobre-décembre 1959, pp. 644-652.)

Scadding (J.G.). — Treatment of chronic bronchitis. (*Brit. Med. J.,* mai 1966, 1, 5498, 1281.)

Schild (H.O.), Hawkins (D.F.), Mongar (J.L.) et Hersheimer (H.). — Reactions of the isolated asthmatic lung and bronchial time to a specific antigen. (*Lancet,* 1951, 2, p. 376.)

Soulas (A.), Mounier-Kuhn (P.). — Bronchologie. (Paris, Masson édit., 1959.)

Taylor (L.). — Allergie nasale persistante. (*Minerva Medica*, 30 mai 1967, 58, 43, p. 2023 ; — Rés. de *The Practitionner*, 1966, 197, 775.)

Thonard (J.C.), Dalbow (M.H.). — Local cellular antibodies. I. Plaque formation by sensitized oral mucosal cells from conventional animals. (*The Journal of Immunology*, août 1965, 95, pp. 208-213.)

Titarenko (I.F.). — Observations on experimental group constitued immunization with anatoxin aerosols (toetanus and staphylococcal). (*Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*, 1962, 10, 8-14.)

Vérin (M.). — Les infections rhino-pharyngées de l'enfance. (*Journal Méd. Bordeaux*, 1958, 12, 1390-1394.)

Vitiello (J.). — L'I.R.S. 19 en pédiatrie. (*Lyon Méd. Médical*, mars 1969.)

Vitré (J.L.). — Contribution à l'étude de la vaccination contre la maladie de Newcastle : souche Hitchener B1 par aérosols. (*Thèse de Médecine Vétérinaire*, Toulouse, 1960, n° 46.)

Walsh (T.E.) et Cannon (P.R.). — *Journal of Immunology*, 1936, 31, 331 ; 1938, 35, 31.

Wilson (G.S. Sir), Miles (A.A.). — Principles of bacteriology and immunity (Topley and Wilson's). (Londres, Arnold, 1964, 5e éd.)

Wolfromm et Herman (D.). — Allergie. (*Gazette Méd. Fr.*, 25 décembre 1965, 73, 24.)

Wolfromm (R.) et Vallery-Radot (Cl.). — Essai de désensibilisation microbienne. Technique. Difficultés. Résultats. (*Sem. Thérap.*, mai 1964, 40, 5, 307-309.)

Yavordios (D.) et coll. — Contribution à l'étude de la lyse bactérienne par l'acide amino-acétique. (*Compte Rendu des Séances de la Société de Biologie*, 1965, 159, 4, 923.)

Zanussi (C.), Invanizzi (F.) et Mazzei (D.). — Rapportei pre via di introduzione dell'antigene, anticorps circulanti e reattivita cutanea. (*Boll. Ist. Sierat.*, Milan, 1957, 36, pp. 684-702.)

Zdrodowski (M.P.) et Gourwitch (Mme). — Sur les mécanismes physiologiques de la production des anticorps. (*Revue d'Immunologie et de Thérapie Antibactérienne*, 1961, 25, pp. 23-31.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris-XIVe